

令和元年5月27日現在

機関番号：13301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16K16422
 研究課題名(和文)感情の種類と大脳神経線維の関連の解明

 研究課題名(英文)Neural network relate to emotional process

 研究代表者
 中嶋 理帆(Nakajima, Riho)

 金沢大学・保健学系・助教

 研究者番号：60614865
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は低次・高次のメンタライジングに関連する神経線維を明らかにし、感情のネットワークの解明を目指すことである。本研究では、覚醒下脳腫瘍摘出術を施行したグリオーマ患者を対象として、下記2つの方法で研究を行った；1) 画像統計解析を用いて関連する領域、および神経線維を調べる。2) 覚醒下手術においてメンタライジングの評価を行い、陽性所見を認めた部位と神経線維の関連を調べる。結果、低次と高次のメンタライジングには異なる神経線維が関与することが示唆された。低次のメンタライジングには右弓状束、高次のメンタライジングには上縦束IIIと前頭線条体路が関与していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

右大脳半球の損傷や腫瘍に対する外科的手術後、感情の障害が生じる場合が多く、感情の障害は患者の社会復帰を妨げ、生活の質(QOL)を大きく低下させるが、関連する神経線維についてはほとんど分かっていない。本研究をとおして、低次と高次のメンタライジングにはそれぞれ異なる白質神経線維、右弓状束と上縦束IIIと前頭線条体路が関与しており、全体としてヒトのメンタライジングネットワークを形成していることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The main purpose of the study is to reveal subcortical network of emotional process. Here we investigated the white matter tracts related to high- and low-level mentalizing. Patients with glioma who underwent awake brain craniotomy were participated in this study. We performed following two process; 1) To analyzed relationship between white matter tract and mentalizing score, we used neuro-imaging methods including voxel-based lesion symptom analysis and tract-wise lesion symptom analysis. 2) Then, mapping sites of mentalizing assessment during awake surgery were plotted on standard brain, and were analyzed. Consequently, we revealed that different white matter tracts were involved in high- and low-level mentalizing process: the right arcuate fascicles involved in low-level mentalizing, while, the third branch of the superior longitudinal fascicles and fronto-striatal tract were related to high-level mentalizing.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：メンタライジング 感情 白質神経線維 ネットワーク 画像統計解析 覚醒下手術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

右半球の脳腫瘍摘出術後、感情の障害が生じる場合が多く、感情の障害は患者の社会復帰を妨げ、生活の質(QOL)を大きく低下させる。我々はこれまでに、覚醒下脳腫瘍摘出術が感情の機能温存に有用であることを見いだしてきた。感情には、他者の感情を相手の表情から瞬時に理解する低次のメンタライジングと、相手の心の状態を表情・姿勢・言語などの手がかりから認知的に予測する高次のメンタライジングが存在する。低次・高次のメンタライジングには、それぞれ大脳皮質の異なる領域が関与する。しかし、関連する神経線維についての研究は少なく、ほとんど分かっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は低次・高次のメンタライジングに関連する神経線維を明らかにし、感情のネットワークの解明を目指すことである。

3. 研究の方法

本研究では、以下2つの方法で研究を実施した。

1) 画像解析によるメンタライジングの神経機能ネットワークの解明

下記、3種類の解析を実施した。

1-1. Voxel-based lesion symptom (VLSM) analysis

まず、術後MRIから摘出腔のregion of interest (ROI)を症例毎に作成する。次いで、NPMソフトウェアを用いて、高次・低次のメンタライジングの検査スコアと摘出領域の関係を調べた。なお、高次のメンタライジングの検査にはWechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)-IIIの絵画配列課題、低次のメンタライジングの検査にはreading the mind in the eye's test (RME-test, フランス語版)を用いた。WAIS-III 絵画配列課題は、4-6枚のカードをストーリーが成立するように並べ替える課題であり、登場人物の心理状態や考え、行動を予測する必要があることから、高次のメンタライジングを含む、社会的認知機能を反映する課題とされている。RME-testとは、ヒトの顔のうち、目の部分のみを提示し、4つの選択肢の中から、その人の気持ちに最も適する表現を選択する課題であり、低次のメンタライジングの能力を反映する。

1-2) Tract-based lesion symptom (TBLS) analysis

1-1で作成した、摘出腔のROI上に標準脳の神経線維をオーバーラップさせ、神経線維に毎に摘出されている神経線維の体積を調べる。神経線維の摘出量とメンタライジングの検査スコアを用いて、多重比較を考慮した相関分析(スピアマンの相関分析)を行い、低次・高次のメンタライジングと神経線維の関係を調べた。

1-3) Disconnection analysis

1-1で作成した摘出腔のROIと標準脳の神経線維アトラスを用いて、神経線維損傷の確率を算出し、メンタライジングの検査スコアとの関連をスピアマンの相関分析を用いて調べた。

2) 覚醒下手術の皮質下電気刺激によるメンタライジングの神経機能ネットワークの解明

覚醒下手術中に、低次・高次のメンタライジングの課題を行い、陽性所見(誤り)が生じた位置を調べる。誤りが生じた場所がどの線維上に位置するか、または近接しているかを明らかにするため、陽性所見が生じた位置を標準化したMRI上で同定する。次いで、標準脳の神経線維アトラスを重ね合わせ、位置関係を調べる。

4. 研究成果

4-1. 低次のメンタライジング

フランス人の低悪性度グリオーマ患者122名(右病変92名,左病変30名)を対象として、RME-testを行い、VLSM analysis, TBLS analysis, そしてdisconnection analysisを行った(発表論文2)。結果、VLSM解析では、メンタライジングの障害と関連のある特定の領域は見いだされなかった。神経線維との関連を調べると、TBLS analysis (Table 1)では右の弓状束と弓状束後方線維、左の下前頭後頭束と鉤状束、disconnection analysis (Table 2)では右の弓状束、後方弓状束と下縦束、左の下前頭後頭束と鉤状束が

関与しており、これらの内、多重比較を考慮すると右弓状束のみが有意な相関を認めた($p < 0.001$)。また、RME-testを感情の種類(positive/negative, affective/cognitiveなど)に分類し、その種類毎に関連する神経線維を調べたが、有意な関連は何も見いだされなかった。この結果は、同じ研究グループ(当時留学中、モンペリエ大学、フランス)から発表した、覚醒下手術所見から得られたメンタライジングと関連する神経線維の結果とも一致した(Yordanova, Y. N., Brain Struct Funct, 2017)。すなわち、覚醒下手術で有意な関連を認める領域は下前頭後頭束の走

Table 1. Correlations between mentalizing accuracy and damage to white matter tracts

White matter tracts	Resection cavity		Lesion infiltration	
	Right lesion (n=92)	Left lesion (n=30)	Right lesion (n=92)	Left lesion (n=30)
AF (anterior segment)	-0.12	0.01	0.10	-0.06
AF (long segment)	-0.35***	-0.05	0.12	-0.05
AF (posterior segment)	-0.21*	0.20	-0.04	0.10
SLF II	-0.06	0.02	0.07	0.01
Ant. Cingulum	0.08	-0.09	-0.05	0.16
Post. Cingulum	-0.09	0.11	-0.06	-0.14
ILOF	-0.11	-0.44*	-0.13	-0.25
ILF	-0.17	0.03	-0.10	-0.10
UF	-0.04	-0.41*	-0.07	-0.39*

AF, arcuate fasciculus; ILOF, inferior fronto-occipital fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; SLF, superior longitudinal fasciculus; UF, uncinate fasciculus. * = $p < 0.05$;

*** = $p < 0.001$; only results in bold survive the Bonferroni correction.

行と一致しており、提示した課題により異なることはなかった。

4-2. 高次のメンタライジング

右大脳半球グリオーマ患者 20 名を対象として、術前後に高次のメンタライジングの検査 (WAIS-III 絵画配列課題) を行い、画像統計解析を用いて、高次のメンタライジングと関連する部位および神経線維を調べた。また、覚醒下手術において、術中、高次のメンタライジングの評価を行い、陽性所見 (誤り) を認めた部位と神経線維の関係を調べた (発表論文 3)。結果、VLSM 解析では、前頭葉眼窩部が摘出されている患者は、そうでない患者に比べ、メンタライジングの検査スコアが有意に低かった (Figure 1)。TBLs analysis と disconnection analysis の結果、メンタライジングの検査スコアの低下と関連していたのは、前頭線条体路および上縦束 III であった (Table 3)。また、術中の電気刺激で陽性所見を認めた領域は、上縦束 III の走行、および前頭線条体路の起始部と一致した。なお、術中、メンタライジングの評価を行った群と行わなかった群を後方視的に調べると、術後慢性期におけるメンタライジングのスコアは、術中評価を行った群の方が有意に高かった ($p < 0.05$)。

Table 2. Correlations between mentalizing accuracy and disconnection probabilities

White matter tracts	Resection cavity		Lesion infiltration	
	Right lesion (n=92)	Left lesion (n=30)	Right lesion (n=92)	Left lesion (n=30)
AF (anterior segment)	-0.16	-0.11	0.098	-0.16
AF (long segment)	-0.39****	-0.14	0.068	-0.20
AF (posterior segment)	-0.27**	0.092	-0.15	-0.0057
SLF II	-0.0012	0.066	0.18	-0.051
Ant. Cingulum	0.14	0.060	0.020	0.11
Post. Cingulum	-0.13	0.19	-0.040	-0.10
IFOF	-0.20#	-0.48**	-0.15	-0.32
ILF	-0.24*	0.013	-0.18	-0.13
UF	-0.16	-0.43*	0.0037	-0.31

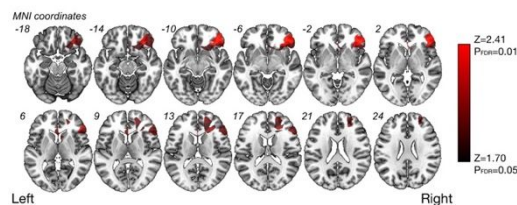
AF, arcuate fasciculus; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; SLF, superior longitudinal fasciculus; UF, uncinata fasciculus. # = trends toward significance; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.0001$. Only results in bold survive the Bonferroni correction.

Table 3. Correlations between high-level mentalizing score and white matter tracts

White matter tract	TBLs analysis	Disconnection analysis
Arcuate fascicles	-0.42	-0.41
Cingulum	-0.59**	-0.40
Frontal aslant tract	-0.23	-0.24
Fronto-striatal tract	-0.75***	-0.57*
Inferior fronto-occipital fascicles	-0.49	-0.39
Superior longitudinal fascicles II	-0.36	-0.20
Superior longitudinal fascicles III	-0.79***	-0.56*
Uncinate fascicles	-0.35	-0.28

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. *Italic*, significant difference with considering Bonferroni correction.

Figure 1. Results of the VLSM analysis



4-3. 全体のまとめ

本研究全体をとおして、低次と高次のメンタライジングにはそれぞれ異なる神経線維、右弓状束と上縦束 III と前頭線条体路が関与しており、全体としてヒトのメンタライジングネットワークを形成していることが明らかになった。しかし、さらに細分化した感情の種類毎に異なる神経線維が存在する根拠は見いだせなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

- 1) Nakajima R, Jordanova YN, Duffau H, Herbet G: Neuropsychological evidence for the crucial role of the right arcuate fasciculus in the face-based mentalizing network: a disconnection analysis. *Neuropsychologia*, 115: 179-187, 2018. 査読あり。
- 2) Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Yahata T, Matsui M, Nakada M. Neural networks mediating high-level mentalizing in patients with right cerebral hemispheric gliomas. *Front Behav Neurosci*, 12: 33, 2018. 査読あり。
- 3) Nakajima R, Kinoshita M, Miyashita K, Okita H, Genda R, Yahata T, Hayashi Y, Nakada M. Damage of the right dorsal superior longitudinal fascicle by awake surgery for glioma causes persistent visuospatial dysfunction. *Sci Rep.*, 7: 17158, 2017. 査読あり。
- 4) 中田光俊, 木下雅史, 中嶋理帆, 篠原治道: 右前頭葉の機能と覚醒下手術. *脳神経外科ジャーナル* 26: 657-667, 2017. 査読あり。

〔学会発表〕(計 19 件)

- 1) 中嶋理帆. 高次脳機能障害のために OT が知っておきたい白質線維とその機能. 講演. 石川県作業療法士会東支部研修会. 2018/2/3.
- 2) 木下雅史, 中嶋理帆, 沖田浩一, 宮下勝吉, 中田光俊. 言語機能温存を目的とした前頭葉グリオーマ摘出限界の同定. 第 35 回日本脳腫瘍学会. JR ホテルクレメント高松・サンポートホール高松 (高松, 香川県), 2017/11/26-28.
- 3) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊. 右前頭葉グリオーマの高次脳機能経過から考

- 察する frontal aslant tract の機能 . 第 35 回日本脳腫瘍学会 . JR ホテルクレメント高松・サ
ンポートホール高松 (高松, 香川県), 2017/11/26-28 .
- 4) Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada. Awake surgery aimed for preserving social cognitive ability: Analysis about its usefulness and associated white matter network. Asian Society for Neuro-Oncology 2017. Knowledge Capital Congrès Convention Center (Osaka, Japan). 2017/10/29-31.
 - 5) 中田光俊, 中嶋理帆, 源田亮二, 沖田浩一, 田中慎吾, 宮下勝吉, 木下雅史 . Tractography による白質神経線維走行予測と皮質・白質脳機能マッピングを行ったグリオーマ症例の脳機能長期予後評価 . 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会 . 名古屋国際会議場 (愛知県, 名古屋市). 2017/10/12-14.
 - 6) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊 . 社会的認知機能ネットワークを構成する大脳白質線維: 中心的役割を果たす神経線維の検討 . 第 41 回 日本神経心理学会 . 一橋講堂 (東京都千代田区), 2017/10/12-13.
 - 7) 中田光俊, 中嶋理帆, 源田亮二, 沖田浩一, 田中慎吾, 宮下勝吉, 木下雅史 . 右大脳半球グリオーマに対する覚醒下手術と高次脳機能ネットワークの解析 . 第 15 回日本 awake surgery 学会 . 砂防会館 (東京都, 千代田区), 2017/9/30
 - 8) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊 . 覚醒下手術における機能温存は術後 Quality of life の維持に寄与するか? . 第 15 回日本 awake surgery 学会 . 砂防会館 (東京都, 千代田区), 2017/9/30
 - 9) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 八幡徹太郎, 中田光俊 . グリオーマ患者における社会的認知機能の術後回復の見込み . 第 51 回日本作業療法学会 . 東京国際フォーラム (東京都, 千代田区) 2017/9/22-24.
 - 10) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊 . 右大脳半球グリオーマ手術による神経線維損傷と社会的認知機能障害の関係 . 第 22 回日本脳腫瘍の外科学会 . かがしま県民交流センター (鹿児島県, 鹿児島市), 2017/9/8-9.
 - 11) 中田光俊, 中嶋理帆, 源田亮二, 沖田浩一, 田中慎吾, 宮下勝吉, 木下雅史 . 右大脳半球グリオーマに対する覚醒下手術による視空間認知機能の解析 . 第 22 回日本脳腫瘍の外科学会 . かがしま県民交流センター (鹿児島県, 鹿児島市), 2017/9/8-9.
 - 12) Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Tetsutaro Yahata, Yutaka Hayashi, Mitsutoshi Nakada. Does functional disorder after awake surgery reduce quality of life in patients with glioma? 5th World Federation of Neuro-Oncology Societies. Congresshaus Zurich (Zurich, Switzerland), 2017/5/4-7.
 - 13) 中田光俊, 木下雅史, 宮下勝吉, 中嶋理帆, 源田亮二, 沖田浩一 . 覚醒下グリオーマ摘出術における術中タスクの工夫 . 第 26 回脳神経外科手術と機器学会, 甲府富士屋ホテル (山梨), 2017/4/14-15, 口述発表 .
 - 14) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 八幡徹太郎, 中田光俊 . 右前頭葉グリオーマ患者の高次脳機能の術後回復の特徴 . 第 34 回日本脳腫瘍学会, 甲府富士屋ホテル (山梨), 2016/12/4-6, ポスター発表
 - 15) 中嶋理帆, 木下雅史, 八幡徹太郎, 中田光俊 . 高次脳機能障害を有する右大脳半球グリオーマに対する覚醒下手術の有用性の検討 . 第 21 回脳腫瘍の外科学会, 虎ノ門ヒルズフォーラム (東京), 2016/9/9-10 . 口述発表
 - 16) 中田光俊, 中嶋理帆, 源田亮二, 沖田浩一, 宮下勝吉, 木下雅史 . 右前頭葉グリオーマに対する覚醒下手術 . 第 21 回脳腫瘍の外科学会, 虎ノ門ヒルズフォーラム (東京), 2016/9/9-10. 口述発表 .
 - 17) 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 八幡徹太郎, 中田光俊 . 心の理論の温存における覚醒下手術の有用性の検討 . 第 14 回日本 awake surgery 学会, 都市センターホテル (東京), 2016/9/8, 口述発表
 - 18) 中田光俊, 中嶋理帆, 宮下勝吉, 源田亮二, 沖田浩一, 木下雅史 . 覚醒下手術にて術後一過性に低下する機能の解析 . 第 14 回日本 awake surgery 学会, 都市センターホテル (東京), 2016/9/8 . 口述発表
 - 19) Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Tetsutaro Yahata, Mitsutoshi Nakada. The role of superior longitudinal fascicule and cingulum in working memory. Organization for human brain mapping 2016, Palexpo Exhibition and Congress Center, Geneva, Switzerland, 2016/6/26-30, poster

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。